

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **06-183940**  
(43)Date of publication of application : **05.07.1994**

---

(51)Int.CI.

**A61K 7/16**

---

(21)Application number : **04-356340**  
(22)Date of filing : **21.12.1992**

(71)Applicant : **LION CORP**  
(72)Inventor : **OKADA TOSHIMOCHI**  
**YAMAZAKI YOJI**

---

**(54) COMPOSITION FOR ORAL CAVITY**

**(57)Abstract:**

PURPOSE: To prepare the composition having a collagenase-inhibiting activity, effective for the prevention and therapy of periodontosis, and used for oral cavities.

CONSTITUTION: This composition for oral cavities is characterized by compounding one kind or more of flavonol compounds selected from isoquercitrin, myricitrin and isorhamnetin.

---

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

\* NOTICES \*

**Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.**

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

**TECHNICAL PROBLEM**

---

[Description of the Prior Art] The polysaccharide in which the about 70% was formed in with bacteria, and about 20% was formed with the bacteria, and about 10 remaining% consist of the saburra, and the dental plaque which adheres on the surface of a gear tooth has stuck on the surface of the gear tooth firmly. Furthermore, while the acid with which the dental plaque was stored in the interior delimes an enamel and generates \*\*\*\*, the bacteria and produced toxin attract attention as a gingivitis, a periodontitis, and a cause of \*\*\*\* which it is said that an alveolus blennorrhoea is brought further and are so the two major morbus of an oral cavity, and a periodontal disease.

[0003] This dental plaque is formed the first stage using the cane sugar which exist in an oral cavity with the bacteria in an oral cavity centering on a streptococcus mu factor wardrobe, and further, when the interior of a dental plaque will be in the anaerobic status, various periodontal disease virulence bacteria, such as *Porphyromonas gin* \*\*\*\*\* and *Bacteroides* in \*\*\*\*\* *Zeus*, increase it. The cadaver of these bacteria, the produced various matter, and a toxin do a bad influence to a gum, and act as a cause of a periodontal disease.

[0004] On the other hand, although a living body mobilizes the biophylaxis factors which are one of corpuscle components, such as a polymorphonuclear leukocyte and a macrophage, and eliminates bacteria to infection and the invasion of these bacteria, it is known in that case that will produce a collagenase and it will separate from bacteria and a polymorphonuclear leukocyte. In a series of \*\*\*\* advance process of a periodontal disease, these collagenases destroy the collagens which exist in a cortex comparatively, such as an epithelium, a connective tissue, etc. of gingival tissues, worsen the inflammation of a part, and advance a periodontal disease. Therefore, it is effective in a prevention and treatment of a periodontal disease to check the activity of a collagenase.

[0005] Conventionally, as an inhibitor to a collagenase, the tetracycline (1984:19; 651 to Journal of Periodontal Reseach 655 reference), the soybean extract (refer to JP,61-275224,A and 62-286926), etc. are known.

[0006] However, it is requested that prevention technique that the periodontal disease by the collagenase inhibitor is still safe and efficient is established.

[0007] this invention was made in view of the above-mentioned situation, has collagenase prevention activity, and aims at offering the constituent for oral cavities effective in a prevention and treatment of a periodontal disease.

---

[Translation done.]

\* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

## DETAILED DESCRIPTION

---

### [Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] this invention has collagenase prevention activity and relates to the constituent for flavonols inclusion oral cavities effective in a prevention and treatment of a periodontal disease.

[0002]

[Description of the Prior Art] The polysaccharide in which the about 70% was formed in with bacteria, and about 20% was formed with the bacteria, and about 10 remaining% consist of the saburra, and the dental plaque which adheres on the surface of a gear tooth has stuck on the surface of the gear tooth firmly. Furthermore, while the acid with which the dental plaque was stored in the interior delimes an enamel and generates \*\*\*\*, the bacteria and produced toxin attract attention as a gingivitis, a periodontitis, and a cause of \*\*\*\* which it is said that an alveolus blennorrhoea is brought further and are so the two major morbus of an oral cavity, and a periodontal disease.

[0003] This dental plaque is formed the first stage using the cane sugar which exist in an oral cavity with the bacteria in an oral cavity centering on a streptococcus mu factor wardrobe, and further, when the interior of a dental plaque will be in the anaerobic status, various periodontal disease virulence bacteria, such as Porphyromonas gin \*\*\*\*\* and Bacteroides in \*\*\*\*\* Zeus, increase it. The cadaver of these bacteria, the produced various matter, and a toxin do a bad influence to a gum, and act as a cause of a periodontal disease.

[0004] On the other hand, although a living body mobilizes the biophylaxis factors which are one of corpuscle components, such as a polymorphonuclear leukocyte and a macrophage, and eliminates bacteria to infection and the invasion of these bacteria, it is known in that case that will produce a collagenase and it will separate from bacteria and a polymorphonuclear leukocyte. In a series of \*\*\*\* advance process of a periodontal disease, these collagenases destroy the collagens which exist in a cortex comparatively, such as an epithelium, a connective tissue, etc. of gingival tissues, worsen the inflammation of a part, and advance a periodontal disease. Therefore, it is effective in a prevention and treatment of a periodontal disease to check the activity of a collagenase.

[0005] Conventionally, as an inhibitor to a collagenase, the tetracycline (1984:19; 651 to Journal of Periodontal Reseach 655 reference), the soybean extract (refer to JP,61-275224,A and 62-286926), etc. are known.

[0006] However, it is requested that prevention technique that the periodontal disease by the collagenase inhibitor is still safe and efficient is established.

[0007] this invention was made in view of the above-mentioned situation, has collagenase prevention activity, and aims at offering the constituent for oral cavities effective in a prevention and treatment of a periodontal disease.

[0008]

[Means for Solving the Problem and its Function] In order that this invention person may attain the above-mentioned purpose, as a result of repeating a study zealously, also especially in flavonols An iso quercitrin, One sort or two sorts or more of flavonols chosen out of a milli citrin and an iso rhamnetin can suppress decomposition of the collagen by the collagenase very effectively as compared with the tetracycline which is a collagenase inhibitor, So, the knowledge of the constituent for oral cavities which blended the above-mentioned flavonols as an active principle having collagenase prevention activity, and being able to use it effective in a prevention and treatment of a periodontal disease was carried out.

[0009] To JP,58-213706,A, in addition, an amygdalin, indigo, The constituent for oral cavities containing the compound chosen out of all [ \*\*\*\*\* ], bisabolol, and a rutin, To JP,62-51613,A, a flavonol, a chrysanthemum, \*\*\*\*\*, The dental-plaque formation inhibitor which becomes the toothbrushing constituent containing the compound chosen out of a hesperidin and JP,59-13721,A from a flavonoid is proposed. Moreover, although a water-soluble flavonol glycoside is indicated by JP,4-66097,A and the manufacturing method and its intended use of alpha-glycosyl rutin are indicated by JP,3-58790,A The constituent for oral cavities which blended the specific flavonols mentioned above is not known. Furthermore, a breakdown of the collagen to which this specific constituent for flavonols inclusion oral cavities demonstrates the collagenase prevention activity which was very excellent, and exists [ connective tissue / an epithelium a connective tissue, etc. / of gingival tissues ] in a cortex comparatively, It is this invention person's new knowledge that advance of the periodontal disease by exacerbation of the inflammation of a part can be prevented and treated.

[0010] Therefore, this invention offers the constituent for oral cavities which comes to contain one sort or two sorts or more of flavonols chosen out of an iso quercitrin, a milli citrin, and an iso rhamnetin.

[0011] Hereafter, it comes to contain one sort or two sorts or more of flavonols which can prepare the constituent for oral

cavities of this invention as toothbrushing, such as toothbrushing made from \*\*\*\*\* liquefied toothbrushing, and \*\*, the paste for oral cavities, mouthwash, trohiscus for oral cavities, etc., and will be chosen [ per this invention and also ] out of an iso quercitrin, a milli citrin, and an iso rhamnetin as an active principle if it explains in detail.

[0012] unless it is desirable to carry out to 0.01 - 1% of the whole constituent (weight % and the following -- the same) as for the loadings of the above-mentioned flavonols and it fills loadings to 0.01%, a collagenase depressor effect may not be demonstrated enough, and if 1% is exceeded, the feeling of use may be spoiled

[0013] In addition to the above-mentioned indispensable component, the constituent for oral cavities of this invention can blend other additives as an arbitrary component according to the pharmaceutical form.

[0014] Various active principles other than an abrasive material, a binder, a viscous agent, a surfactant, a sweetening agent, antiseptics, a coloring agent, and the above-mentioned flavonols etc. can be blended, and the case of toothbrushing can be mixed with water and can manufacture these components. As an abrasive material, silica system abrasive materials, such as a sedimentation nature silica, silica gel, an aluminosilicate, and a \*\*\*\*\* silicate, dibasic calcium phosphate and 2 hydrate and a non-hydrate, pyrophosphoric-acid calcium, a calcium carbonate, an aluminum hydroxide, an alumina, a magnesium carbonate, the 3rd magnesium phosphate, a zeolite, a silicic-acid zirconium, a synthetic-resin system abrasive material, etc. are used suitably here.

[0015] As a viscous agent, as a binder, a glycerol, a sorbitol, a propylene glycol, a polyethylene glycol, xylitol, a maltit, \*\*\*\*\* etc. Carboxymethylcellulose sodium, a hydroxyethyl cellulose, As a surfactant, a carrageenan, a sodium alginate, xanthan gum, the \*\*\*\*\* pole, Cyamopsis Gum, a montmorillonite, gelatin, etc. An anionic surface active agent, a cationic surface active agent, a nonionic surfactant, etc. can be blended. Specifically A sodium lauryl sulfate, alpha olefin sulfonic-acid sodium, N-acylsarcosinate, N-acyl glutamate, 2-alkyl-N-carboxymethyl-N-hydroxyethyl imidazolinium betaine, N-acyltaurate, sucrose fatty acid ester, the \*\*\*\*\* roll flax id, As a sweetening agent, polyoxyethylene hydrogenated castor oil, polyglyceryl fatty acid ester, Pluronic, polyoxyethylenesorbitan monostearate, etc. As antiseptics, a saccharin sodium, stevioside, stevia extractives, a para methoxy \*\*\*\*\* aldehyde, neohesperidyl dihydrochalcone, a perillatin, etc. As various active principles, such as a paraoxybenzoic acid and a sodium benzoate The sodium-fluoride, potassium-fluoride, fluoride \*\*\*\*\* 1st tin fluoride Fluorides, such as mono-fluoro sodium phosphate, the potassium salt of an orthophosphoric acid, Water-soluble phosphoric-acid compounds, such as a specific salt, allantoin \*\*\*\*\* hydroxy aluminum, A hinokitiol, an ascorbic acid, lysozyme chloride, a glycyrrhizinic acid, and its salts, A sodium chloride, an acetic-acid dl-tocopherol, alpha-bisabolol, an isopropyl methyl phenol, Clo \*\*\*\*\* salts, cetylpyridinium chloride, an azulene, glycyrrhetic acid, Copper compounds, such as copper chlorophyllin sodium and a cupric gluconate, lactic-acid aluminum, A strontium chloride, a potassium nitrate, a berberine, a hydroxamic acid, and its derivative, Sodium tripolyphosphate, a zeolite, a dextranase, mutanase, An amylase, methoxy ethylene, a maleic-anhydride copolymer, a polyvinyl pyrrolidone, The \*\*\*\*\* hydronium cholesterin, chlorination benzethonium, a dihydrocholesterol, As perfume, extractives, such as trichlorocarbanilide, citric-acid zinc, an angericae radix soft extract, cork tree bark extractives, the clove, a rosemary, a Scutellaria root, and a safflower, etc. As coloring agents, such as a terpenes or its derivatives, such as 1-menthol, a carvone, an anethole, and a limonene, the blue of No. 1, the yellow of No. 4, a titanium dioxide, an oxidization alumina, etc. are illustrated. In addition, usually let the loadings of these components be an amount in the domain which does not bar the effect of this invention.

[0016]

[Effect of the Invention] Since the constituent for oral cavities of this invention contains one sort or two sorts or more of flavonols chosen out of the iso quercitrin, the milli citrin, and iso rhamnetin which have collagenase prevention activity, it can prevent a breakdown of the collagen which exists in the gum by the collagenase generated within the oral cavity, a connective tissue, etc., and pile \*\*\*\*\* and the organization breakdown accompanied by advance of a periodontal disease for advance of the inflammation of a part, and is effective in a prevention and treatment of a periodontal disease.

[0017]

[Example] Although the example of an experiment and an example are shown and this invention is shown concretely hereafter, this invention is not restricted to the following example. In addition, in the following examples, each % is weight %.

[0018] In order to compare the collagenase prevention activity of [example of experiment] flavonols, the experiment by the following technique was conducted.

[0019] Tradename CELLGNE (Funakoshi Co., Ltd. make) was diluted, and collagenase liquid was created 0.07%. the collagenase liquid of the above-mentioned [ microplate / 96 hole / (falcon 3072) ] -- every / well / 50microl/ ] -- under 5%CO2 and 37 degrees C, it poured distributively, and it was left for 24 hours, and it was made to gel, xeransis, washing, and xeransis were carried out after that, and the collagen coat plate was created

[0020] Into this, 50micro l of the aqueous solutions of the flavones shown in 50micro l of collagenase (P. g.33277, acetone fraction) solutions, 100micro l of the buffer solutions for measurement, and Table 1 was added, and it was made to react under 5%CO2 and 37 degrees C for 16 hours.

[0021] The reaction mixture was removed after the reaction end, distilled water dyed for 25 minutes in the Kumasi blue 0.25% after washing, and the absorbance of OD620 was measured after washing / xeransis with the plate reader for ELISA (multi-scan type 341).

[0022] Moreover, the absorbance of OD620 was similarly measured about the flavonols thing non-added (only water is added). Based on these results, the rate of collagenase prevention was computed according to the following formula. A result is shown in Table 1.

[0023]

[Equation 1]

アクティブコントロール分解活性<sup>1)</sup>- 薬物添加品分解活性<sup>2)</sup>

$$\text{コラゲナーゼ阻害率 (\%)} = \frac{\text{アクティブコントロール分解活性} - \text{薬物添加品分解活性}}{\text{アクティブコントロール分解活性}} \times 100$$

1) アクティブコントロール分解活性 = [OD<sub>620</sub> (水のみ)] -[OD<sub>620</sub> (コラゲナーゼ溶液のみ)]2) 薬物添加品分解活性 = [OD<sub>620</sub> (水のみ)] - [OD<sub>620</sub> (薬物 + コ

ラゲナーゼ溶液)]

[0024]

[Table 1]

|                  |                 | コラゲナーゼ活性の阻害率 (%) |        |        |
|------------------|-----------------|------------------|--------|--------|
|                  |                 | 0.01mM           | 0.05mM | 0.25mM |
| 本<br>発<br>明<br>品 | フ ラ ボ ノ ー ル     |                  |        |        |
|                  | イソクエルシトリル       | 49.2             | 71.8   | 93.4   |
|                  | ミ リ シ ト リ ン     | 45.2             | 93.8   | 100.0  |
| 比<br>較<br>品      | イ ソ ラ ム ネ チ ン   | 47.2             | 82.5   | 97.9   |
|                  | ケ ン フ ェ ロ ー ル   | 5.8              | 11.7   | 40.2   |
|                  | テ ト ラ サ イ ク リ ン | 6.6              | 42.4   | 88.6   |

[0025] As compared with the tetracycline supposed that it has collagenase prevention activity, the iso quercitrin of the flavonols, the milli citrin, and the iso rhamnetin became clear [ having an EQC or the collagenase prevention activity beyond it ] from the result of Table 1.

[0026]

A [example 1] \*\*\*\*\* aluminum hydroxide 45.0% gelation nature silica 2.0 sorbitols 25.0 carboxymethylcellulose sodium 1.0 cane-sugar monopalmitate 1.0 sodium lauryl sulfates 1.5 saccharin sodiums 0.2 ethanol 0.1 sodium benzoates 0.1 iso quercetin 0.1 methyl salicylates 0.2 eugenol 0.1 perfume 1.0 water \*\* Total 100.0% [0027]

A [example 2] \*\*\*\*\* sedimentation nature silica 25.0% sorbitol 25.0 glycerols 25.0 polyvinyl pyrrolidones 1.0 lauroyl polyglycerin ester 1.0 polyoxyethylene (60 mols) sorbitan monolaurate 0.5 saccharin sodiums A 0.2 para oxy-ethyl benzoate 0.1 chlorhexidine hydrochloride 0.1mm citrin 0.05 methyl salicylates 0.2 anetholes 0.1 perfume 1.0 water \*\* Total 100.0% [0028]

[Example 3] \*\*\*\*\* dibasic calcium phosphate and 2 hydrate 20.0% dibasic calcium phosphate and a non-hydrate 20.0 gelation nature silica 2.0 sorbitols 20.0 propylene glycols 2.5 carboxymethylcellulose sodium 1.0 lauryldiethanol amide 1.0 sodium lauryl sulfates 1.5 lauroyl \*\*\*\*\* thinner thorium 0.3 saccharin sodiums A 0.1 para oxy-ethyl benzoate 0.1 iso rhamnetin 0.2 isoeugenols 0.05 anethole 0.2 perfume 0.8 water \*\* Total 100.0% [0029]

The paste cetanol for [example 4] oral cavities 10.0% squalane 20.0 sedimentation nature silica 5.0 polyoxyethylene (40 mols) hydrogenated castor oil 0.1 sorbitan monochrome oleate 1.0 sodium lauryl sulfates 0.2 glycyrrhetic acid 0.1 saccharin sodiums A 0.6mm citrin 0.3 ethyl salicylates 0.2 eugenols 0.1 perfume 0.6 water \*\* Total 100.0% [0030]

The paste liquid paraffin for [example 5] oral cavities 15.0% cetanol 10.0 glycerols 20.0 sorbitan monopalmitate 0.6 polyoxyethylene (40 mols) sorbitan monostearate 5.0 sodium-lauryl-sulfate 0.1 saccharin sodium 0.5 chlorination benzethonium 0.1 iso quercitrin 0.2 methyl salicylates 0.2 anetholes 0.1 perfume 0.5 water \*\* Total 100.0% [0031]

A [example 6] mouthwash sorbitol 10.0% ethanol 5.0 polyoxyethylene (60 mols) hydrogenated castor oil 0.1 cane-sugar monopalmitate 0.2 sodium lauryl sulfates 0.05 saccharin sodiums 0.2 iso rhamnetin 0.05 methyl salicylates 0.1 eugenols 0.05 perfume 0.6 water \*\* Total 100.0% [0032]

The trochiscus lactose for [example 7] oral cavities 97.0% polyoxyethylene (60 mols) monostearate 0.2 sodium lauryl sulfates 0.05 chlorhexidine gluconate 0.02 stevia extract 0.2 iso quercitrin 0.2 methyl salicylates 0.2 anetholes 0.05 perfume 0.02 hydroxyethyl celluloses \*\*\*\* 100.0%

---

[Translation done.]

\* NOTICES \*

**Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.**

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

**CLAIMS**

---

[Claim(s)]

[Claim 1] The constituent for oral cavities characterized by coming to contain one sort or two sorts or more of flavonols chosen out of an iso quercitrin, a milli citrin, and an iso rhamnetin.

---

[Translation done.]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-183940

(43)公開日 平成6年(1994)7月5日

(51)Int.Cl.<sup>5</sup>  
A 61 K 7/16

識別記号  
7252-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数1(全6頁)

(21)出願番号 特願平4-356340

(22)出願日 平成4年(1992)12月21日

(71)出願人 000006769

ライオン株式会社

東京都墨田区本所1丁目3番7号

(72)発明者 岡田 年以

神奈川県小田原市西酒匂3丁目2番14号

ハイツアメニティ102

(72)発明者 山崎 洋治

神奈川県平塚市徳延440-7

(74)代理人 弁理士 小島 隆司

(54)【発明の名称】 口腔用組成物

(57)【要約】

【構成】 口腔用組成物にイソクエルシトリン、ミリシトリン及びイソラムネチンから選ばれる1種又は2種以上のフラボノール類を配合する。

【効果】 この口腔用組成物は、コラゲナーゼ阻害活性を有し、歯周疾患の予防及び治療に有効である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 イソクエルシトリン、ミリシトリン及びイソラムネチンから選ばれる1種又は2種以上のフラボノール類を含有してなることを特徴とする口腔用組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、コラゲナーゼ阻害活性を有し、歯周疾患の予防及び治療に有効なフラボノール類含有口腔用組成物に関する。

## 【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】 歯の表面に付着する歯垢は、その約70%が細菌、約20%がその細菌により形成された多糖、そして残りの約10%が食物残渣からなり、固く歯の表面にこびりついている。更に、歯垢は、その内部に貯えられた酸がエナメル質を脱灰し、齲歯を発生させると共に、その細菌及び產生された毒素が歯肉炎、歯周炎、更には歯槽膿漏をもたらすといわれており、それ故、口腔の二大疾患である齲歯と歯周疾患の原因として注目されている。

【0003】 この歯垢は、初期はストレプトコッカス・ミュータンスを中心とする口腔内細菌によって口腔内に存在するショ糖を利用して形成され、更に、歯垢内部が嫌気性状態となることにより、ボルフィロモナス・シンジバイテス、バクテロイデス・インターメディウスなどの種々の歯周疾患病原性細菌が増殖する。これらの細菌の死骸や產生された種々の物質、毒素は、歯肉に対して悪影響を及ぼし、歯周疾患の原因として作用する。

【0004】 一方、生体は、これらの細菌の感染・侵襲に対し、血球成分の一つである多形核白血球やマクロファージなどの生体防御因子を動員して細菌の排除を行うが、その際、細菌及び多形核白血球よりコラゲナーゼが產生、遊離されることが知られている。歯周疾患の一連の病態進行過程において、これらのコラゲナーゼは、歯肉組織の上皮及び結合組織など比較的表層に存在するコラーゲンを破壊し、局所の炎症を増悪させ、歯周疾患を進行させる。従って、コラゲナーゼの活性を阻害することは歯周疾患の予防や治療に有効である。

【0005】 従来、コラゲナーゼに対する阻害剤としては、テトラサイクリン (Journal of Periodontal Research 1984: 19: 651-655参照)、大豆抽出物 (特開昭61-275224号、同62-286926号参照) などが知られている。

【0006】 しかしながら、更にコラゲナーゼ阻害剤による歯周疾患の安全かつ効率的な予防技術を確立することが要望されている。

【0007】 本発明は上記事情に鑑みなされたもので、コラゲナーゼ阻害活性を有し、歯周疾患の予防及び治療に有効な口腔用組成物を提供することを目的とする。

## 【0008】

【課題を解決するための手段及び作用】 本発明者は上記目的を達成するため鋭意検討を重ねた結果、フラボノール類の中でも特にイソクエルシトリン、ミリシトリン及びイソラムネチンから選ばれる1種又は2種以上のフラボノール類が、コラゲナーゼ阻害剤であるテトラサイクリン等に比較してコラゲナーゼによるコラーゲンの分解を極めて有効に抑制し得ること、それ故、上記フラボノール類を有効成分として配合した口腔用組成物は、コラゲナーゼ阻害活性を有し、歯周疾患の予防及び治療に有効に利用し得ることを知見した。

【0009】 なお、特開昭58-213706号公報にはアミグダリン、インジゴ、サンショオール、ビサボロール及びルチンから選ばれる化合物を含有する口腔用組成物、特開昭62-51613号公報にはフラボノール、クリシン、ヘスペレシン、ヘスペリジンから選ばれる化合物を含有する歯磨組成物、特開昭59-13721号公報にはフラボノイドからなる歯苔形成抑制剤が提案され、また水溶性フラボノール配糖体は特開平4-6

20 6097号公報に記載され、 $\alpha$ -アグリコシルルチンの製造法とその用途については特開平3-58790号公報に記載されているが、上述した特定のフラボノール類を配合した口腔用組成物は知られておらず、更に、この特定のフラボノール類含有口腔用組成物が、非常に優れたコラゲナーゼ阻害活性を発揮して歯肉組織の上皮及び結合組織など比較的表層に存在するコラーゲンの破壊、局所の炎症の増悪による歯周疾患の進行を予防及び治療し得るということは、本発明者の新知見である。

【0010】 従って、本発明は、イソクエルシトリン、ミリシトリン及びイソラムネチンから選ばれる1種又は2種以上のフラボノール類を含有してなる口腔用組成物を提供する。

【0011】 以下、本発明につき更に詳細に説明すると、本発明の口腔用組成物は、練歯磨、液状歯磨、潤製歯磨等の歯磨類、口腔用パスタ、マウスウォッシュ、口腔用トローチ等として調製し得るもので、有効成分としてイソクエルシトリン、ミリシトリン及びイソラムネチンから選ばれる1種又は2種以上のフラボノール類を含有してなるものである。

【0012】 上記フラボノール類の配合量は、組成物全体の0.01~1% (重量%、以下同様) とすることが好ましく、配合量が0.01%に満たないとコラゲナーゼ抑制効果が十分発揮されない場合があり、1%を超えると使用感が損なわれる場合がある。

【0013】 本発明の口腔用組成物は、その剤型に応じ、上記必須成分に加えて任意成分としてその他の添加剤を配合することができる。

【0014】 歯磨類の場合は、例えば研磨剤、粘結剤、粘潤剤、界面活性剤、甘味剤、防腐剤、着色剤、上記フラボノール類以外の各種有効成分などを配合し得、これ

ら成分を水と混合して製造することができる。ここで研磨剤としては、沈降性シリカ、シリカゲル、アルミノシリケート、ジルコノシリケート等のシリカ系研磨剤、第2リン酸カルシウム・2水和物及び無水和物、ピロリン酸カルシウム、炭酸カルシウム、水酸化アルミニウム、アルミナ、炭酸マグネシウム、第3リン酸マグネシウム、ゼオライト、ケイ酸ジルコニウム、合成樹脂系研磨剤等が好適に用いられる。

【0015】粘稠剤としては、グリセリン、ソルビット、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、キシリット、マルチット、ラクチット等、粘結剤としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、カラギーナン、アルギン酸ナトリウム、キサンタンガム、ガーポポール、グアガム、モンモリロナイト、ゼラチン等、界面活性剤としては、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、非イオン性界面活性剤等を配合し得、具体的にはラウリル硫酸ナトリウム、 $\alpha$ -オレフィンスルホン酸ナトリウム、N-アシルサルコシネート、N-アシルグルタメート、2-アルキル-N-カルボキシメチル-N-ヒドロキシエチルイミダゾリニウムベタイン、N-アシルタウレート、ショ糖脂肪酸エステル、アルキロールアマイド、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリグリセリン脂肪酸エステル、アルロニック、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート等、甘味剤としては、サッカリンナトリウム、ステビオサイド、ステビアエキス、バラメトキシシンナミックアルデヒド、ネオヘスペリジルジヒドロカルコン、ペリラルテン等、防腐剤としては、バラオキシ安息香酸エステル、安息香酸ナトリウム等、各種有効成分としては、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、フッ化アンモニウム、フッ化第1スズ、モノフルオロリン酸ナトリウムなどのフッ化物、正リン酸のカリウム塩、ナトリウム塩等の水溶性リン酸化合物、アラントインクロルヒドロキシアルミニウム、ヒノキチオール、アスコルビン酸、塩化リゾチーム、グリチルリチン酸及びその塩類、塩化ナトリウム、酢酸d-1-トコフェロール、 $\alpha$ -ビサボロール、イソプロピルメチルフェノール、クロロヘキシジン塩類、塩化セチルビリジニウム、アズレン、グリチルレチン酸、銅クロロフィリンナトリウム、グルコン酸銅等の銅化合物、乳酸アルミニウム、塩化ストロンチウム、硝酸カリウム、ベルベリン、ヒドロキサム酸及びその誘導体、トリポリリン酸ナトリウム、ゼオライト、デキストラナーゼ、ムタナーゼ、アミラーゼ、メトキシエチレン、無水マレイン酸共重合体、ポリビニルビロドン、エビビヒドロコレステリン、塩化ベンゼトニウム、ジヒドロコレステロール、トリクロロカルバニリド、クエン酸亜鉛、トウキ軟エキス、オウバクエキス、

チョウジ、ローズマリー、オウゴン、ベニバナなどの抽出物等、香料としては、1-メントール、カルボン、アネトール、リモネン等のテルペングルコール類又はその誘導体等、着色剤としては、青色1号、黄色4号、二酸化チタン、酸化アルミナ等が例示される。なおこれら成分の配合量は、本発明の効果を妨げない範囲で通常量とすることができる。

#### 【0016】

【発明の効果】本発明の口腔用組成物は、コラゲナーゼ

10 阻害活性を有するイソクエルシトリン、ミリシトリン及びイソラムネチンから選ばれる1種又は2種以上のフラボノール類を含有することから、口腔内で発生したコラゲナーゼによる歯肉、結合組織等に存在するコラーゲンの破壊、局所の炎症の進行をくい止めて、歯周疾患の進行に伴う組織破壊を防止し得るもので、歯周疾患の予防及び治療に有効である。

#### 【0017】

【実施例】以下、実験例及び実施例を示して本発明を具体的に示すが、本発明は下記の実施例に制限されるもの

20 ではない。なお、以下の例において%はいずれも重量%である。

【0018】【実験例】フラボノール類のコラゲナーゼ阻害活性を比較するため、以下の方法による実験を実施した。

【0019】商品名CELLGNE（ナコシ社製）を希釈し、0.07%コラゲナーゼ液を作成した。96穴マイクロプレート（ファルコン3072）に前述のコラゲナーゼ液を50 $\mu$ l/we 11ずつ分注し、5%CO<sub>2</sub>、37°C下にて24時間放置し、ゲル化させ、その後、乾燥、洗浄、乾燥を実施し、コラーゲンコートプレートを作成した。

【0020】この中に、コラゲナーゼ（P. g. 33277、アセトン画分）溶液50 $\mu$ l、測定用緩衝液100 $\mu$ l及び表1に示したフラボン類の水溶液50 $\mu$ lを加え、5%CO<sub>2</sub>、37°C下にて16時間反応させた。

【0021】反応終了後、反応液を除去し、蒸留水で洗浄後、0.25%クマーシーブルーにて25分間染色し、洗浄・乾燥後、ELISA用プレートリーダー（マルチスキャン タイプ341）にてOD<sub>620</sub>の吸光度を測定した。

【0022】また、フラボノール類未添加（水のみを添加）のものについても同様にOD<sub>620</sub>の吸光度を測定した。これらの結果に基づき、下記式に従ってコラゲナーゼ阻害率を算出した。結果を表1に示す。

#### 【0023】

【数1】

$$\text{コラゲナーゼ阻害率 (\%)} = \frac{\text{アクティブコントロール分解活性}^1 - \text{薬物添加品分解活性}^2}{\text{アクティブコントロール分解活性}^1} \times 100$$

1) アクティブコントロール分解活性 = [OD<sub>620</sub> (水のみ)] - [OD<sub>620</sub> (コラゲナーゼ溶液のみ)]

2) 薬物添加品分解活性 = [OD<sub>620</sub> (水のみ)] - [OD<sub>620</sub> (薬物 + コラゲナーゼ溶液)]

【0024】

\* \* 【表1】

|                  |           | コラゲナーゼ活性の阻害率 (%) |        |        |
|------------------|-----------|------------------|--------|--------|
|                  |           | 0.01mM           | 0.05mM | 0.25mM |
| 本<br>発<br>明<br>品 | フラボノール    |                  |        |        |
|                  | イソクエルシトリン | 49.2             | 71.8   | 93.4   |
|                  | ミリシトリン    | 45.2             | 93.8   | 100.0  |
|                  | イソラムネチン   | 47.2             | 82.5   | 97.9   |
| 比<br>較<br>品      | ケンフェロール   | 5.8              | 11.7   | 40.2   |
|                  | テトラサイクリン  | 6.6              | 42.4   | 88.6   |

【0025】表1の結果より、コラゲナーゼ阻害活性を有するとされるテトラサイクリンに比較してフラボノール類のうちのイソクエルシトリン、ミリシトリン、イソ\*

※ラムネチンは、同等もしくはそれ以上のコラゲナーゼ阻害活性を有することが明らかとなった。

【0026】

## 〔実施例1〕練歯磨

|                    |        |
|--------------------|--------|
| 水酸化アルミニウム          | 45.0%  |
| ゲル化性シリカ            | 2.0    |
| ソルビット              | 25.0   |
| カルボキシメチルセルロースナトリウム | 1.0    |
| ショ糖モノパルミテート        | 1.0    |
| ラウリル硫酸ナトリウム        | 1.5    |
| サッカリンナトリウム         | 0.2    |
| エタノール              | 0.1    |
| 安息香酸ナトリウム          | 0.1    |
| イソクエルセチン           | 0.1    |
| サリチル酸メチル           | 0.2    |
| オイゲノール             | 0.1    |
| 香料                 | 1.0    |
| 水                  | 残      |
| 計                  | 100.0% |

【0027】

## 〔実施例2〕練歯磨

|                  |       |
|------------------|-------|
| 沈降性シリカ           | 25.0% |
| ソルビット            | 25.0  |
| グリセリン            | 25.0  |
| ポリビニルピロリドン       | 1.0   |
| ラウロイルポリグリセリンエステル | 1.0   |

7

|                             |        |
|-----------------------------|--------|
| ポリオキシエチレン(60モル)ソルビタンモノラウレート | 0.5    |
| サッカリンナトリウム                  | 0.2    |
| パラオキシ安息香酸エチル                | 0.1    |
| クロルヘキシジン塩酸塩                 | 0.1    |
| ミリシトリン                      | 0.05   |
| サリチル酸メチル                    | 0.2    |
| アнетール                      | 0.1    |
| 香料                          | 1.0    |
| 水                           | 残      |
| 計                           | 100.0% |

【0028】

## 〔実施例3〕練歯磨

|                    |        |
|--------------------|--------|
| 第2リン酸カルシウム・2水和物    | 20.0%  |
| 第2リン酸カルシウム・無水和物    | 20.0   |
| ゲル化性シリカ            | 2.0    |
| ソルビット              | 20.0   |
| プロピレングリコール         | 2.5    |
| カルボキシメチルセルロースナトリウム | 1.0    |
| ラウリルジエタノールアミド      | 1.0    |
| ラウリル硫酸ナトリウム        | 1.5    |
| ラウロイルザルコシンナトリウム    | 0.3    |
| サッカリンナトリウム         | 0.1    |
| パラオキシ安息香酸エチル       | 0.1    |
| イソラムネチン            | 0.2    |
| イソオイゲノール           | 0.05   |
| アнетール             | 0.2    |
| 香料                 | 0.8    |
| 水                  | 残      |
| 計                  | 100.0% |

【0029】

30

## 〔実施例4〕口腔用パスタ

|                       |        |
|-----------------------|--------|
| セタノール                 | 10.0%  |
| スクワラン                 | 20.0   |
| 沈降性シリカ                | 5.0    |
| ポリオキシエチレン(40モル)硬化ヒマシ油 | 0.1    |
| ソルビタンモノオレイン酸エステル      | 1.0    |
| ラウリル硫酸ナトリウム           | 0.2    |
| グリチルレチン酸              | 0.1    |
| サッカリンナトリウム            | 0.6    |
| ミリシトリン                | 0.3    |
| サリチル酸エチル              | 0.2    |
| オイゲノール                | 0.1    |
| 香料                    | 0.6    |
| 水                     | 残      |
| 計                     | 100.0% |

【0030】

## 〔実施例5〕口腔用パスタ

|         |       |
|---------|-------|
| 流動パラフィン | 15.0% |
| セタノール   | 10.0  |
| グリセリン   | 20.0  |

9

|                              |        |
|------------------------------|--------|
| ソルビタンモノパルミテート                | 0.6    |
| ポリオキシエチレン(40モル)ソルビタンモノステアレート | 5.0    |
| ラウリル硫酸ナトリウム                  | 0.1    |
| サッカリンナトリウム                   | 0.5    |
| 塩化ベンゼトニウム                    | 0.1    |
| イソクエルシトリン                    | 0.2    |
| サリチル酸メチル                     | 0.2    |
| アネトール                        | 0.1    |
| 香料                           | 0.5    |
| 水                            | 残      |
| 計                            | 100.0% |

【0031】

## 〔実施例6〕マウスウォッシュ

|                       |        |
|-----------------------|--------|
| ソルビット                 | 10.0%  |
| エタノール                 | 5.0    |
| ポリオキシエチレン(60モル)硬化ヒマシ油 | 0.1    |
| ショ糖モノパルミテート           | 0.2    |
| ラウリル硫酸ナトリウム           | 0.05   |
| サッカリンナトリウム            | 0.2    |
| イソラムネチン               | 0.05   |
| サリチル酸メチル              | 0.1    |
| オイゲノール                | 0.05   |
| 香料                    | 0.6    |
| 水                     | 残      |
| 計                     | 100.0% |

【0032】

## 〔実施例7〕口腔用トローチ

|                         |        |
|-------------------------|--------|
| 乳糖                      | 97.0%  |
| ポリオキシエチレン(60モル)モノステアレート | 0.2    |
| ラウリル硫酸ナトリウム             | 0.05   |
| クロルヘキシジングルコン酸塩          | 0.02   |
| ステビア抽出物                 | 0.2    |
| イソクエルシトリン               | 0.2    |
| サリチル酸メチル                | 0.2    |
| アネトール                   | 0.05   |
| 香料                      | 0.02   |
| ヒドロキシエチルセルロース           | 残      |
| 計                       | 100.0% |